

Causalité et association statistique (2)

Déterminisme mécanique et modèle stochastique

François GUEYFFIER
Michel CUCHERAT

Service de pharmacologie clinique
Faculté RTH Laennec
69008 Lyon
francois.gueyffier@chu-lyon.fr
mcu@upcl.univ-lyon I.fr

L'interrogation causale est au cœur du débat entre 2 paradigmes. Nous avons vu dans un précédent article¹ que la causalité directe est une justification implicite de la plupart de nos actions de la vie de tous les jours, se prolongeant de façon naturelle comme justification des actions médicales. Élément fondamental de la philosophie des sciences, l'interrogation sur la place de la notion de causalité amène, lorsqu'elle est appliquée à la médecine, à envisager 2 systèmes de pensées, 2 paradigmes : le déterminisme mécanique et le modèle probabiliste ou stochastique.

Le déterminisme mécanique, classique, concrétisé par la physiopathologie, peut être décrit comme l'emboîtement de modèles logiques du type « cause-effet », et s'appuie donc essentiellement sur des relations supposées causales. Ainsi, l'excès de sodium alimentaire conduit à l'hypertension artérielle, qui provoque une usure de la paroi des artères et explique la survenue d'accidents vasculaires cérébraux. Le modèle probabiliste ou stochastique (du grec *stokhastês*, devin, qui est produit par le hasard, au moins en partie) est d'introduction plus récente en médecine. Il représente la survenue d'événements sous forme de probabilités, qui peuvent être écrites comme une fonction de caractéristiques des individus dont on veut prédire l'avenir. La probabilité de survenue d'un accident vasculaire cérébral est associée au niveau de pression artérielle, à l'âge, au sexe masculin, au tabagisme, au diabète, aux antécédents d'accident vasculaire cérébral. Les associations décrites dans un tel modèle peuvent être de nature causale, mais ce n'est pas une condition obligatoire à ce qu'elles soient prises en compte.

Le modèle stochastique répond à certaines limites du déterminisme mécanique. Son importance comme mode de représentation des connaissances et de l'action médicales est encore mal perçue, mais ses répercussions sur la pratique médicale sont majeures. L'existence de ces 2 systèmes de représentation pose une série de problèmes dont le plus intéressant est la question :

l'un de ces systèmes exerce-t-il une prééminence sur le second, justifiant sa disparition, ou bien doivent-ils coexister ?

LE DÉTERMINISME MÉCANIQUE : INTÉRÊT ET LIMITES

L'évidence : preuve ou fait qui s'impose naturellement ?

Il est intéressant de noter en préambule la confusion associée à l'utilisation erronée du mot français *évidence* comme traduction de l'anglais *evidence* : alors que les Anglais l'utilisent avec le sens de preuve à charge, son utilisation française pour le même sens télescope le caractère de ce qui est évident, qui s'impose à nous (l'*obvious* des Anglais). La preuve apportée par l'observation et l'analyse de cas similaires s'impose (à l'évidence...) à l'interprétation du clinicien - expert dès lors qu'il en trouve une explication, selon le paradigme mécanique. Cette preuve « évidente », immédiate, très intellectuelle, s'oppose à celle lourdement acquise dans l'essai clinique par l'objectivation d'une relation causale, plus factuelle. L'anglicisme récent autour du terme *evidence*, et les ambiguïtés qui l'accompagnent, illustre l'importance de repères épistémologiques et linguistiques solides.

L'expérience personnelle dans la reconnaissance des lois

Il n'y a souvent pas lieu de faire d'expérience pour vérifier la valeur générale des lois qui organisent les connaissances que nous appliquons, souvent

CAUSALITÉ ET ASSOCIATION STATISTIQUE

inconsciemment, dans la vie courante (l'appui sur un interrupteur éclaire une pièce) : ces lois s'imposent à nous « naturellement » grâce aux habitudes liées à notre culture et notre environnement, dont le contenu est rendu formel par l'éducation. La formation médicale classique reprend ce modèle de production et d'intégration des connaissances, dans la physiologie et la physiopathologie, somme des connaissances explicatives du fonctionnement de l'organisme humain et de ses dérèglements : l'observation, et l'interprétation des relations causales liée à l'expertise de l'interprète, en sont les éléments fondamentaux, conduisant à l'établissement de théories.

Le déterminisme mécanique fonde le raisonnement médical classique

L'ordonnement des associations retenues comme causales, à l'intérieur de modèles emboîtés de la réalité, est un mode de fonctionnement intellectuel courant du médecin (et du patient), lui permettant d'interpréter les situations et problèmes qui se posent à lui, d'adapter au cas individuel d'un patient les connaissances générales, d'imaginer et de choisir des solutions adaptées, sous-entendant que l'action sur l'élément « cause » d'une relation permet de modifier l'élément « effet ».

L'organisation des connaissances médicales selon un déterminisme mécanique conduit le médecin à :

- accorder une place prépondérante à la compréhension des mécanismes ; un bon traitement nécessite non seulement un bon diagnostic, qui intègre souvent la compréhension des mécanismes à l'origine des symptômes, mais aussi la connaissance du mécanisme étiologique de la maladie, qui justifie l'application de la thérapeutique ciblée sur ce mécanisme ;
- favoriser le raisonnement catégoriel dichotomique ; un traitement est indiqué ou non dans une situation ;
- fournir une justification simple, voire simpliste, à l'action.

L'ordonnement des connaissances sur les mécanismes de fonctionnement, de dysfonctionnement, et des traitements à opposer, peut conduire à plusieurs théories, parfois contradictoires, notamment selon l'attribution d'un rôle

causal à une association observée en dehors du contexte expérimental. La confiance que les médecins et les patients accordent à une théorie donnée :

- ignore encore trop souvent l'importance de la confrontation de cette théorie à l'épreuve des faits ;
- dépend de leur aptitude à expliciter le niveau de preuve de la théorie et de ses éléments, appréciation souvent laissée à l'avis d'experts autorisés (au sens d'autorités) ;
- favorise la formulation des théories par des écoles, assurant la promotion de modèles par des maîtres (penseurs), ou « leaders d'opinion » ; cette promotion est parachevée par l'établissement d'un consensus provoqué² (d'où les conférences du même nom).

La complexité du modèle thérapeutique dépasse les possibilités de jugement causal permises au sein du paradigme mécanique

Lorsque nous faisons l'hypothèse (modèle thérapeutique) qu'un médicament antiarythmique (la cause) réduit le risque de mort subite après certains infarctus du myocarde (l'effet), nous emboîtons une série de modèles de représentation de la réalité correspondant à des échelles différentes : le mécanisme d'action moléculaire du médicament, qui influence le fonctionnement des cellules d'un organe, qui assure un certain rôle pour l'organisme d'un individu, qui évolue comme d'autres individus en raison de caractéristiques similaires.

Le fait qu'à l'issue d'un essai clinique correctement planifié et bien conduit ce modèle thérapeutique se soit révélé faux illustre l'insuffisance de l'approche mécanique : celle-ci ne peut prétendre fonder seule des décisions médicales fiables. Une des explications possibles de la faillite du modèle thérapeutique des antiarythmiques après infarctus du myocarde est son caractère réducteur, simpliste. La focalisation de l'attention des prescripteurs sur les mécanismes potentiellement favorables leur a fait occulter les autres propriétés du médicament potentiellement pertinentes, comme ses effets proarythmiques, probablement à l'origine

de la surmortalité sous traitement. Cette négligence, matérialisée par une prescription sans l'étape préalable de validation du modèle, était plus excusable à une époque où les limites du raisonnement physiopathologique étaient moins abondamment illustrées, mais elle deviendrait coupable si elle continuait à se reproduire, sans se soucier des leçons de l'histoire.

La validation par l'expérimentation est un test de réfutation, indispensable à la mise en pratique d'une théorie

Le modèle thérapeutique est un exemple de théorie causale, la thérapeutique étant la cause, l'effet attendu pouvant être la guérison, la diminution de symptômes, la prévention d'un accident évolutif. Dans l'immense majorité des cas, l'évaluation de la validité de cette théorie ne peut se limiter à une simple observation des effets thérapeutiques en conditions réelles, trop sujette à divers facteurs de méprise (dits facteurs de confusion), pouvant conduire à des erreurs de mesure de l'effet thérapeutique (biais). La méthode expérimentale de l'essai clinique a été progressivement élaborée pour neutraliser les causes de biais, et aboutir à une mesure fiable, plaçant l'essai clinique au sommet de la hiérarchie des preuves concernant l'efficacité d'une intervention thérapeutique.³

Essai clinique et déterminisme mécanique

L'origine du modèle thérapeutique obéit souvent typiquement à un déterminisme mécanique, construit par l'emboîtement de multiples sous-modèles causaux, eux-mêmes issus d'expérimentations à de plus petites échelles ou sur des modèles animaux ou in vitro. Parfois, comme dans le cas des antiarythmiques, l'étape de validation par l'essai clinique remet en cause radicalement les prémisses du modèle thérapeutique. Elle en souligne systématiquement certaines insuffisances.

Le déterminisme mécanique est souvent perçu et construit comme un modèle en tout ou rien, dichotomique ; si l'essai clinique est positif, la conclusion qui demeure dans l'esprit du

médecin et du patient, selon le modèle mécanique, est que le traitement est efficace : une fois le diagnostic d'hypertension artérielle posée, le traitement est indiqué puisqu'il est efficace. La modélisation mécanique ne laisse pas de place à la variabilité biologique, source d'incertitude. Par exemple, la catégorisation des niveaux de pression artérielle en normal et pathologique est utile au plan opérationnel. Mais elle est source d'erreurs liées à la variabilité spontanée de la pression, et aux erreurs de mesure.

INTÉRÊT DU MODÈLE STOCHASTIQUE FACE À DE TELLES LIMITES

Le modèle stochastique est un instrument de prédiction

Le grand intérêt du modèle stochastique est d'offrir un cadre de représentation adapté aux termes du problème qui se pose concrètement au médecin et au patient en situation de soins : quel est l'effet attendu de telle stratégie thérapeutique ? Le problème est donc posé en termes de prédiction. Or l'expérience personnelle nous confirme quotidiennement que le déterminisme mécanique, aussi évident que soit son utilité dans la vie courante, n'est pas adapté à la prédiction de phénomènes complexes. La survenue d'un accident chez un être vivant, et plus généralement le devenir d'un système biologique, échappe en grande partie à un tel déterminisme.

Le modèle stochastique intègre l'incertitude

Le modèle stochastique offre une estimation de la plausibilité, de la probabilité d'un événement dans le futur, à l'échelle individuelle, en fonction des observations passées à l'échelle de populations. Cette notion de probabilité intègre implicitement celle d'incertitude, et la modélise. On peut même l'assortir d'un intervalle de confiance, qui offre un second niveau de mise en garde sur l'incertitude associée à l'utilisation de cette prédiction.⁴ Par ailleurs, dans l'approche stochastique, la réalité de la causalité n'est pas aussi indispensable à l'efficacité : une association forte et reproductible entre un marqueur et un risque suffit à ce que

le modèle remplisse sa fonction de prédiction, tant qu'il ne s'agit que du niveau de risque. Par contre, dès qu'il s'agit d'un effet du traitement, exprimé en modification du risque, la validation par l'essai clinique est aussi indispensable que dans le déterminisme mécanique, comme l'illustre la remise en cause de l'association observée entre le traitement hormonal de la ménopause et la réduction du risque d'accident coronarien.⁵

Le modèle stochastique est indispensable à l'application des résultats des essais cliniques

Les objets manipulés dans l'approche probabiliste permettent d'utiliser les résultats des essais cliniques au-delà de la simple notion d'efficacité en tout ou rien. Les indices d'efficacité⁶ sont indispensables à la mise en pratique des résultats des essais cliniques : on ne peut pas proposer un traitement de la même façon lorsque la réduction du risque attendue est inférieure à 1 % ou de l'ordre de 30 %, en d'autres termes lorsqu'il faut traiter plus de 100 patients ou bien 3 pour espérer prévenir la survenue d'un accident. Ces indices sont typiquement des expressions issues du modèle stochastique.

COMPLÉMENTARITÉ DU DÉTERMINISME MÉCANIQUE ET DU MODÈLE PROBABILISTE

L'action s'inscrit plus naturellement dans un déterminisme mécanique

Par opposition à l'abstention, l'intervention thérapeutique est la conséquence d'une décision par définition binaire. L'action repose donc plus aisément sur un argumentaire mécanique, l'argumentaire stochastique étant plus difficile à manier, car ses composantes ne sont pas aussi fortement liées : dans le premier, les composantes sont liées par des relations fonctionnelles ou logiques. De ce fait, la vie courante est une succession permanente de prises de décisions selon un déterminisme le plus souvent mécanique, où la nature causale peut être sans grande difficulté considérée comme une évidence (au sens français du terme), et où l'on ne se préoccupe pas du niveau de probabilité du résultat de l'action, ou des

preuves dont on dispose pour éclairer cette probabilité.

Cependant, la formation à la méthode expérimentale, et la mesure de l'incertitude, nous apprennent en tant que médecin à quel point il est illusoire dans une situation individuelle de soin de considérer une donnée d'évolution comme la résultante d'une thérapeutique donnée, quand bien même ce résultat s'imposerait à nous comme une évidence. L'évolution favorable d'une maladie peut le plus souvent être aussi bien spontanée que liée à l'application d'une thérapeutique adaptée. La baisse de pression artérielle observée a autant de chances d'être liée à la prise du médicament, à l'effet placebo, ou à la régression à la moyenne : le niveau de complexité et de variabilité du monde biologique impose le recours au modèle stochastique pour représenter l'effet thérapeutique prédit de façon adéquate.⁷

Le modèle stochastique est associé à des difficultés pratiques

Dans la pratique du soin, la prise de conscience de l'incertitude fondamentale des conséquences d'une action peut gêner la prise de décision, la paralyser : puisque je ne suis jamais sûr que ma décision sera la bonne, à quoi bon en prendre ? Elle peut aussi faire abandonner le sens des responsabilités au preneur de décision habituel : puisque je ne peux jamais être sûr que l'évolution observée est bien en relation avec ma décision, je ne peux (et personne avec moi) jamais connaître ma responsabilité.

Dans la formation médicale, l'enseignement du paradigme stochastique ajoute une somme de nouvelles compétences, en apparence plus mathématiques que littéraires, alors que le cursus des études médicales est déjà très (trop ?) long.

Les 2 paradigmes coexistent déjà, mais leur complémentarité est parfois mal comprise

Les 2 paradigmes ne sont pas aussi étanches qu'on pourrait le percevoir. Le déterminisme mécanique peut être compris comme une forme de modèle stochastique dans lequel toutes les probabilités sont à 0 ou 1. Réciproquement, la détermination de seuils permet

CAUSALITÉ ET ASSOCIATION STATISTIQUE

la transition entre la conception quantitative du modèle stochastique et l'approche déterministe dichotomique.

Les essais cliniques représentent un point de passage entre les 2 paradigmes : – ils testent des hypothèses souvent issues d'une modélisation mécanique ;

– à côté de la réponse dichotomique « le traitement est efficace : oui/non », ils apportent une estimation de la quantité d'effet selon le modèle stochastique, mais aussi de nouvelles hypothèses susceptibles d'alimenter la modélisation mécanique ;
– ils nécessitent le modèle stochastique pour construire le test statistique, et extrapoler leurs résultats à la pratique.

La modélisation formelle est aussi un point de rencontre et de synthèse des 2 paradigmes : l'écriture en langage mathématique des processus physiologiques, pathologiques, pharmacologiques et thérapeutiques constitue une représentation élaborée du paradigme mécanique, tout en intégrant les éléments d'incertitude et de variabilité par le recours aux modèles probabilistes. Malheureusement, la remise en ques-

tion de repères anciens du paradigme mécanique, et la nécessité de nouvelles compétences pour maîtriser l'approche stochastique, expliquent certaines réticences, concrétisées par une mise en opposition stérile. La sagesse est sans doute de poursuivre le travail d'illustration de leur complémentarité, nécessaire et fructueuse.

CONCLUSION

Dans la formation et la pratique médicale, la compréhension des mécanismes en jeu reste un point de repère essentiel pour organiser les connaissances nécessaires au soin. Le questionnement critique de la causalité d'une association permet de remettre en question les inférences de faible niveau de preuve, qui sont, dans certains cas, démontrées comme étant dangereuses, et toujours associées à une grande incertitude. La modélisation stochastique offre une panoplie d'outils pour prendre en compte la complexité du vivant et l'incertitude qui lui est inhérente. Elle est par nature adaptée à la prédiction individuelle, qui requiert néanmoins un niveau de confiance approprié. ■

RÉFÉRENCES

1. Gueyffier F. Causalité et association statistique (I). Critique de la causalité. Rev Prat 2003 ; 53 : 817-9.
2. Froment A. Médecine scientifique, médecine soignante. Éditions des archives contemporaines, Paris 2001.
3. Greenland S. Randomization, statistics, and causal inference. Epidemiology 1990 ; 1 : 421-9.
4. Li Wei, Girard P, Boissel JP, Gueyffier F. The calculation of a confidence intervals on the absolute estimated benefit for an individual patient. J Comp Biomed Res 1998 ; 31 : 244-56.
5. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002 ; 288 : 321-33.
6. Boissel JP, Cucherat M, Gueyffier F et al. et le Groupe d'études des indices d'efficacité. Aperçu sur la problématique des indices d'efficacité thérapeutique, I : éléments de la problématique. Therapie 1999 ; 54 : 203-8.
7. Jenicek M. Epidemiology. The logic of modern medicine. Montréal : EPIMED, 1995.

Service exclusivement réservé à nos abonnés

Abonné à l'une de nos revues,
vous pouvez accéder au fonds éditorial
des trois dernières années
de parutions,
en vous inscrivant

sur le site

www.33docpro.com

33
doc
pro.com
www.33docpro.com

